

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑪ **DE 37 15961 A 1**

⑤1 Int. Cl. 4:
G 01 N 33/15
B 01 F 1/00
// A 61 K 9/20

②1 Aktenzeichen: P 37 15 961.5
②2 Anmeldetag: 13. 5. 87
④3 Offenlegungstag: 24. 11. 88

DE 37 15961 A 1

⑦1 Anmelder:
Pharma Test Apparatebau GmbH, 6452 Hainburg, DE

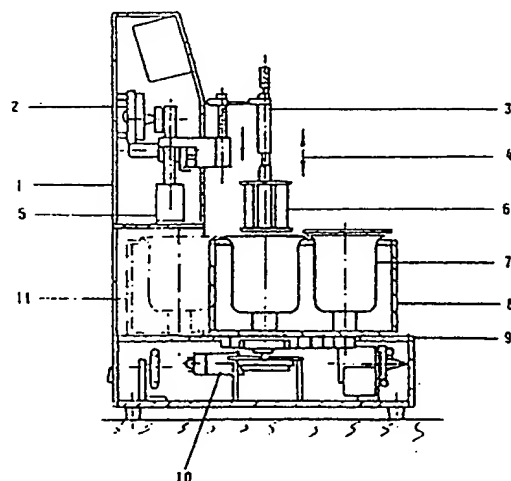
⑦4 Vertreter:
Eyer, E., Dipl.-Ing.; Linser, H., Pat.-Anwälte, 6072
Dreieich

⑦2 Erfinder:
Fähler, Franz J., 6050 Offenbach, DE; Walter,
Roland, 6054 Rodgau, DE

⑤4 **Vorrichtung zur Messung der Auflösegeschwindigkeit von Tabletten**

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur Messung der Auflösegeschwindigkeit von Tabletten, Dragees oder Kapseln in definierten Lösungen unter kontrollierten und konstanten Bedingungen und Bewegungen im Lösungsmittel, bestehend aus einem thermostatisch gesteuerten Wärmebad, in dem Lösungsmittelgefäße angeordnet sind, mit mindestens einer motorisch angetriebenen und elektronisch gesteuerten Hubvorrichtung, welches ein auf- und abwegbares Gestänge aufweist, an dem sich ein Korb zur Aufnahme des zu prüfenden Gutes befindet. Das Gestänge (3) weist eine weitere Hubvorrichtung (5) zum vollständigen Aus- und Einfahren des Korbes (6) aus dem Lösungsmittelgefäß (7) auf. Zur Durchführung einer elektronisch steuerbaren Relativbewegung ist zwischen den Hubvorrichtungen und dem die Lösungsmittelgefäße aufnehmenden Wärmebad (7) ein weiterer Antrieb (10) vorhanden.

FIG. 1



DE 37 15961 A 1

Patentansprüche

1. Vorrichtung zur Messung der Auflösegeschwindigkeit von Tabletten, Dragees oder Kapseln in definierten Lösungen unter kontrollierten und konstanten Bedingungen und Bewegungen im Lösungsmittel, bestehend aus einem thermostatisch gesteuerten Wärmebad, in dem Lösungsmittelgefäße angeordnet sind, mit mindestens einer motorisch angetriebenen und elektronisch gesteuerten Hubvorrichtung, welches ein auf- und abbewegbares Gestänge aufweist, an dem sich ein Korb zur Aufnahme des zu prüfenden Gutes befindet, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Gestänge (3) eine weitere Hubvorrichtung (5) zum vollständigen Aus- und Einfahren des Korbes (6) aus dem Lösungsmittelgefäß (7) aufweist und daß ein weiterer Antrieb (10) zur Durchführung einer elektronisch steuerbaren Relativbewegung zwischen den Hubvorrichtungen und dem die Lösungsmittelgefäße aufnehmenden Wärmebad (8) vorhanden ist.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das unter den Hubvorrichtungen befindliche und mindestens zwei Lösungsmittelgefäße aufnehmende Wärmebad (8) auf einem verfahrbaren Gestell (9) angeordnet ist, dessen motorisch erzeugter und elektronisch steuerbarer Bewegungsablauf derartig ausgebildet ist, daß der an der Hubvorrichtung befindliche Korb (6) in definierten und programmierbaren Zeitabläufen von einem Lösungsmittelgefäß (7) in ein anderes bringbar ist.

3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Gestell (9) linear verfahrbar ausgebildet ist.

4. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Gestell als Karussell ausgebildet ist.

5. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Hubvorrichtungen in einem Gehäuse (1) über dem verfahrbaren Gestell (9) angeordnet sind und das Gehäuse zur Aufnahme mindestens eines Teiles (11) des Wärmebades (8) ausgebildet ist.

6. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Antrieb (10) des verfahrbaren Gestells (9) als Schrittschaltmotor (10) ausgebildet ist.

7. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sämtliche Bewegungsabläufe einschließlich der Auf- und Abbewegungen des Korbes (6) im Lösungsmittelgefäß (7) und der Hub- und Ausfahrbewegung des Korbes (6) sowie des Gestells (9) programmgesteuert sind.

Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur Messung der Auflösegeschwindigkeit von Tabletten, Dragees oder Kapseln in definierten Lösungen unter kontrollierten und konstanten Bedingungen und Bewegungen im Lösungsmittel, bestehend aus einem thermostatisch gesteuerten Wärmebad, in dem Lösungsmittelgefäße angeordnet sind, mit mindestens einer motorisch angetriebenen und elektronisch gesteuerten Hubvorrichtung, welche ein auf- und abbewegbares Gestänge aufweist, an dem sich ein Korb zur Aufnahme des zu prüfenden

Gutes befindet.

Für die Herstellung und Entwicklung bestimmter Medikamente in Tablettenform ist die Prüfung ihrer Zerfallszeit in einem bestimmten Lösungsmittel von großer Bedeutung. Die Zerfallszeit-Prüfung bedeutet hierbei die Ermittlung der Auflösegeschwindigkeit von Tabletten, Dragees oder Kapseln in geeigneten, vorgeschriebenen Lösungen unter kontrollierten und konstanten Bedingungen. Bei diesen Prüfungen werden Zustände simuliert, denen die Tabletten bei der Einnahme durch den Patienten unterworfen werden. Zu diesen simulierten Zuständen gehört auch die Bewegung der Tablette in einem Lösungsmittel, welche der Bewegung im Magen- oder Darmtrakt im Magensaft oder der Darmflüssigkeit entspricht. Um zu vergleichbaren Werten zu gelangen, bestehen Arzneimittelprüfvorschriften, welche die Prüftemperatur, Hubanzahl, Hubhöhe usw. festlegen, denen die zu prüfenden Medikamente in tablettenform unterworfen werden müssen. Der Aufnahmekorb für die Prüflinge ist in allen wesentlichen Details festgelegt und vorgeschrieben. Eine solche Untersuchung und Prüfung wird in nahezu allen Arzneimittelprüfvorschriften verlangt und vorgeschrieben.

Entsprechend den gültigen internationalen Prüfnormen sind Zerfallszeit-Prüfgeräte bereits bekannt, mit denen die geforderten Prüfungen durchgeführt werden können. Neben einstelligen Apparaturen sind 2- und 3stellige Geräte sowie automatische Systeme bekannt, die alle möglichen Prüfungsanforderungen erfüllen. Um die visuell oft schwer zu beobachtende Messung objektiv und genau durchführen zu können, sind ferner automatische Systeme zur Ermittlung der Zerfallszeit auf dem Markt.

So ist von der Firma PHARMA TEST Apparatebau GmbH ein Zerfallszeit-Prüfgerät auf dem Markt, welches entsprechend den gültigen Prüfvorschriften der USP, PHEUR, DAB, BP u. a. hergestellt und ausgerüstet ist. Sechs Tabletten werden in den vorgeschriebenen Korb eingelegt und gleichzeitig im temperierten Prüfmedium maschinell auf und ab bewegt. Ein Synchronmotor sorgt hierbei für eine exakte Anzahl der Hubbewegungen. Die kugellagergeführte Hubstange führt, vibrationsarm über einen Exzenter angetrieben, die vorgeschriebene Hubhöhe von 55 mm innerhalb des stabilen Gerätegehäuses aus. Zur Temperierung des Prüfmediums wird ein Wasserbad durch einen eingebauten, sensorgesteuerten Umwälzthermostaten beheizt, und feste Temperatureinstellungen für 37°C, sowie die Umschaltbarkeit auf einen variablen Temperaturbereich von ca. 30—45°C, Temperaturkonstanz und eine Überhitzungssicherung sind einige technische Details dieses Heizsystems.

Die Betriebszeit des Prüfgerätes kann auf der eingebauten, umschaltbaren Digitaluhr eingestellt werden. Diese kann als Stoppuhr und zur Vorgabe einer Gesamtlaufzeit eingesetzt werden. Die Wahl der Zeiteinheit zur Anzeige in Minuten/Sekunden oder Stunden/Minuten erfolgt durch Tastendruck, und eine LED-Anzeige gibt die abgelaufene Zeit an. Die Vorgabe einer Laufzeit erfolgt über Kodierschalter. Ist die Zeit abgelaufen, wird der Hubmotor abgeschaltet. Eine Magnetbremse sorgt für den Stopp in der höchstmöglichen Stellung. Mit dem vorhandenen NOT-AUS-Schalter kann der Hubmotor sofort abgestoppt werden. Das Ende eines Versuches wird nach Ablauf der eingestellten Zeit akustisch gemeldet.

In vielen Fällen werden auch Prüfungen vorgeschrieben, bei denen nach Ablauf einer vorgegebenen Zeit das

Lösungsmedium gewechselt werden muß.

Hiermit soll der Vorgang simuliert werden, bei dem eine Tablette den Magen ohne sich aufzulösen passieren soll, um in eine andere Lösung zu gelangen und sich dort allmählich aufzulösen, so daß eine Langzeitwirkung erreicht wird.

Hierzu ist es erforderlich, den Zerfallskorb nach Ablauf der Vorlaufzeit komplett aus dem ersten Medium herauszufahren, um einen Fortgang des Zerfallprozesses zu vermeiden, wenn der Korb nicht rechtzeitig aus dem Prüfbecher genommen wird. Es ist auch möglich, eine bekannte Zerfallszeit vorzuwählen und nach dem Ende des Tests den Korb, der aus dem Medium gefahren wurde, auf eventuelle Rückstände zu untersuchen.

Der Wechsel des Lösungsmittels, welcher in vielen Prüfvorschriften vorgeschrieben ist, wurde bisher am Prüfgerät von einer Person durchgeführt, wobei unkontrollierte Fehlbedienungen nicht zu vermeiden sind.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, hier Abhilfe zu schaffen und den Vorgang des Medienwechsels zu automatisieren, so daß alle Zeitabläufe des gesamten Prüfungsvorganges äußerst exakt durchgeführt und objektiv aufgezeichnet bzw. protokolliert werden können.

Die Lösung dieser Aufgabe besteht gemäß der Erfindung darin, daß bei der eingangs genannten Vorrichtung das Gestänge eine weitere Hubvorrichtung zum vollständigen Aus- und Einfahren des Korbes aus dem Lösungsmittelgefäß aufweist und daß ein weiterer Antrieb zur Durchführung einer elektronisch steuerbaren Relativbewegung zwischen den Hubvorrichtungen und dem die Lösungsmittelgefäße aufnehmenden Wärmebad vorhanden ist.

Das unter den Hubvorrichtungen befindliche und mindestens zwei Lösungsmittelgefäße aufnehmende Wärmebad ist nach der Erfindung auf einem verfahrbaren Gestell angeordnet, dessen motorisch erzeugter und elektronisch steuerbarer Bewegungsablauf derartig ausgebildet ist, daß der an der Hubvorrichtung befindliche Korb in definierten und programmierbaren Zeitabläufen von einem Lösungsmittelgefäß in ein anderes bringbar ist.

In einer Ausführungsform der Erfindung ist das Gestell linear verfahrbar ausgebildet.

In einer anderen Ausführungsform nach der Erfindung ist das Gestell als Karussell ausgebildet. Hierbei ist das Wärmebad beispielsweise als ein kreisrundes Gefäß — in Draufsicht betrachtet — gestaltet, welches auf dem Karussell beim Wechsel der Lösungsmedien einer Drehbewegung unterworfen wird.

Nach der Erfindung sind die Hubvorrichtungen in einem Gehäuse über dem verfahrbaren Gestell angeordnet und das Gehäuse ist zur Aufnahme mindestens eines Teiles des Wärmebades ausgebildet.

Der Antrieb des verfahrbaren Gestells ist vorzugsweise als Schrittschaltmotor ausgebildet. Es lassen sich hierfür auch Linearmotoren einsetzen.

Nach der Erfindung ermöglicht es die Vorrichtung, daß sämtliche Bewegungsabläufe einschließlich der Auf- und Abbewegungen des Korbes im Lösungsmittelgefäß und der Hub- und Ausfahrbewegung des Gestells programmgesteuert werden können.

Die Erfindung wird anhand eines in der Zeichnung dargestellten Ausführungsbeispiels näher erläutert. Hierbei zeigt

Fig. 1 eine schematische Darstellung der Vorrichtung in Seitenansicht und

Fig. 2 die Darstellung der Vorrichtung nach Fig. 1 in Draufsicht.

In dem Gehäuse 1, welches in dem hier dargestellten Ausführungsbeispiel L-förmig ausgebildet ist, befindet sich der Antrieb 2 für die Auf- und Abbewegung des Gestänges 3 gemäß Pfeil 4 und der Antrieb 5 für die Aus- und Einführung des Korbes 6 in die Lösungsmittelgefäße 7. Diese befinden sich ihrerseits in dem Wärmebad 8, welches mit beheizbarem Wasser gefüllt ist und dessen Temperatur auf einem bestimmten und einstellbaren Wert konstant gehalten werden kann. Das Wärmebad 8 ist auf einem Schlitten oder Gestell 9 angeordnet, welches linear verfahrbar ist, wofür der Antrieb 10 bestimmt ist, der sich im Gehäuse unter dem Gestell 9 befindet.

Wie aus dem gestrichelt dargestellten Teil 11 des Wärmebades 8 ersichtlich ist, läßt sich das Wärmebad in das entsprechend ausgebildete Gehäuse 1 einfahren, so daß während der Wartezeit auf den Einsatz des Korbes 6 in ein Lösungsmittelgefäß 7 dieses Teil 11 gegen eine stärkere Abkühlung gesichert ist. Das in Wartestellung befindliche Lösungsmittelgefäß muß für den Einsatz des Korbes 6 offen bleiben, so daß es sich erheblich abkühlen würde. Um dies zu verhindern, müßte eine verstärkte Heizung vorgesehen werden.

Die vollständige Automatisierung der Zerfallsprüfung gemäß der Erfindung ermöglicht es nunmehr den Prozeßablauf über Rechner zu steuern, was bei einem manuellen Betrieb nicht möglich ist. Der gesamte Prozeß der Prüfung kann nicht nur sehr genau durchgeführt werden, sondern die einzelnen Phasen der Prüfung lassen sich exakt aufzeichnen, so daß stets ein genaues Protokoll erstellt wird.

FIG. 1

3715961

NACHGEREICHT

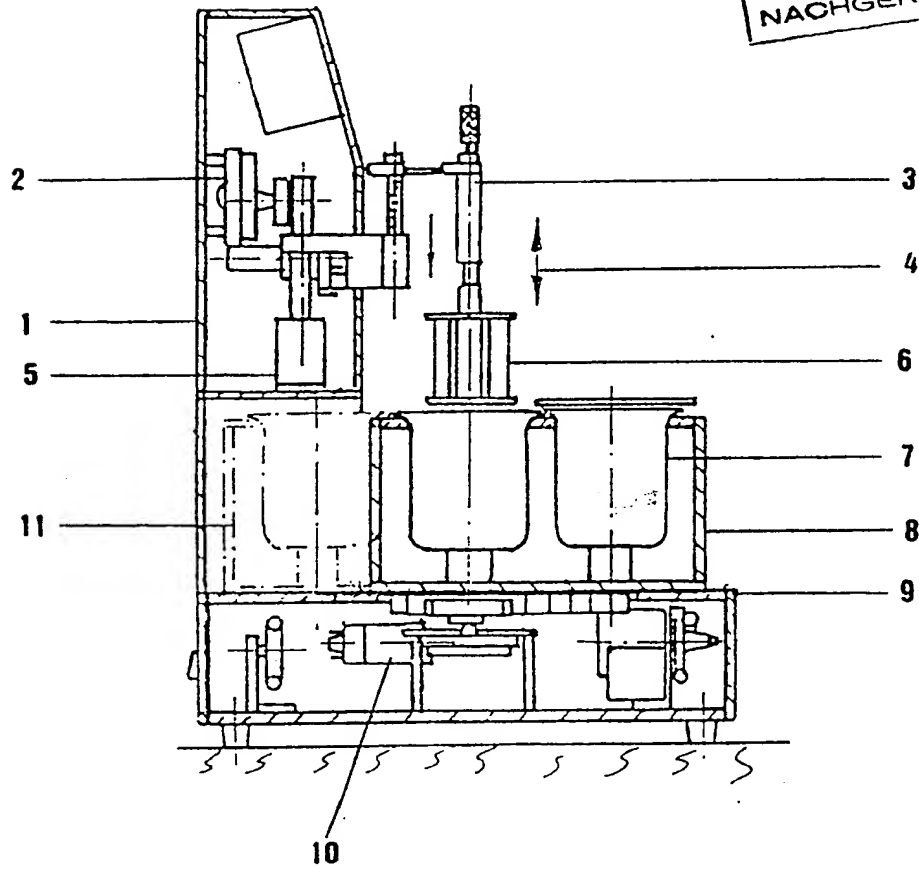
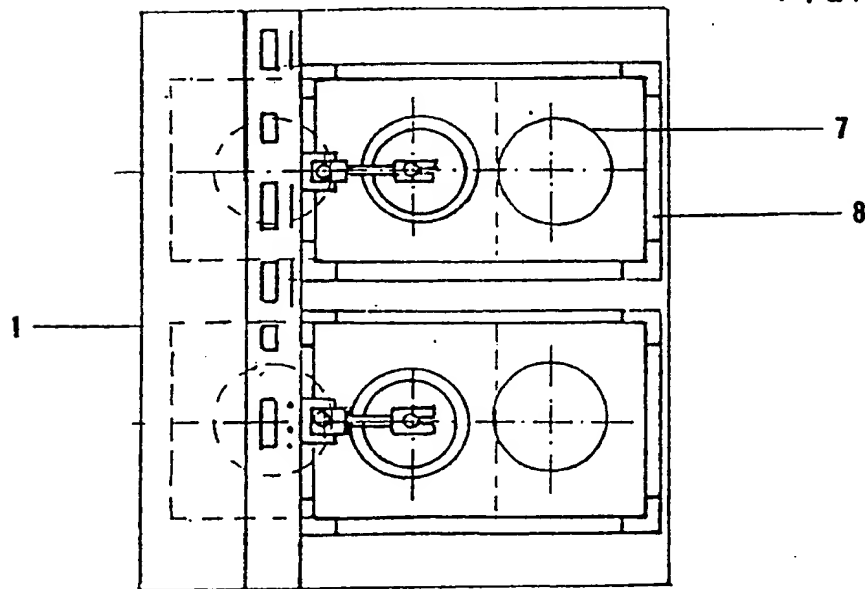


FIG. 2



ORIGINAL INSPECTED